

SCAFFOLD

Publication number: JP2003180814 (A)

Publication date: 2003-07-02

Inventor(s): HAKAMAZUKA KOJI +

Applicant(s): OLYMPUS OPTICAL CO +

Classification:

- international: A61F2/30; A61L27/00; (IPC1-7): A61F2/30; A61L27/00

- European:

Application number: JP20010384869 20011218

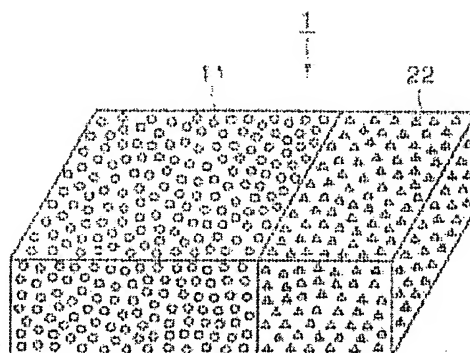
Priority number(s): JP20010384869 20011218

Abstract of JP 2003180814 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a scaffold with which a joint part can be regenerated. ;

SOLUTION: A scaffold 1 for regenerating a bone and a tarsus is obtained by connecting a first layer 11 consisting of ceramics material which is dissolved and absorbed within the living body and through which a large number of hole are formed to a second layer 22 which is formed so that it can be abutted on at least one surface of this ceramic material and which is dissolved and absorbed within the living body and consists of polymeric materials through which a large number of holes are formed, with the abutting surface of the first layer on which the second layer is abutted as a border plane. ;

COPYRIGHT: (C)2003,JPO



Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-180814

(P2003-180814A)

(43) 公開日 平成15年7月2日(2003.7.2)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

特許出願公開番号

A 6 1 L 27/00

A 6 1 L 27/00

F 4 C 0 8 1

A 6 1 F 2/30

A 6 1 F 2/30

J 4 C 0 9 7

審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願2001-384869(P2001-384869)

(22) 出願日 平成13年12月18日(2001.12.18)

(71) 出願人 000000376

オリンパス光学工業株式会社

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号

(72) 発明者 袴塚 康治

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号 オリ

ンパス光学工業株式会社内

(74) 代理人 100058479

弁理士 鈴江 武彦 (外4名)

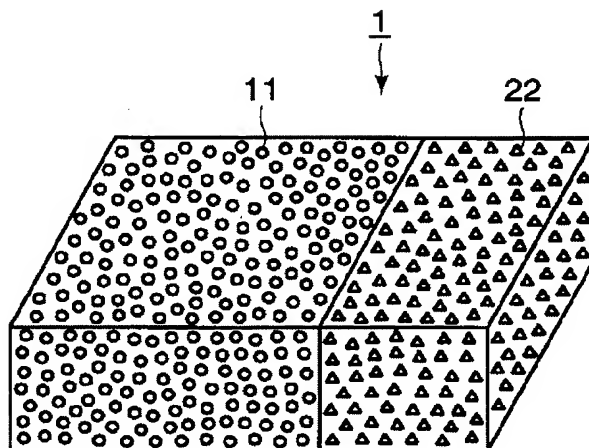
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スキャホールド

(57) 【要約】

【課題】 関節部を再生することができるスキャホールドを提供する。

【解決手段】 骨や軟骨を再生するためのスキャホールド1は、生体内で分解・吸収され、かつ、多数の孔が連通されたセラミックス系材料からなる第1の層11と、このセラミックス材の少なくとも1つの面に突き合わせ可能に形成され、生体内で分解・吸収され、かつ、多数の孔が連通された高分子系材料からなる第2の層22とを突き合わせ可能な面を境界面として互いに接続してなる。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 骨や軟骨を再生するためのスキャホールドであって、
生体内で分解・吸収され、かつ、多数の孔が連通されたセラミックス材と、

このセラミックス材の少なくとも1つの面に突き合わせ可能に形成され、生体内で分解・吸収され、かつ、多数の孔が連通された高分子材と、
を突き合わせ可能な面を境界面として互いに接合してなることを特徴とするスキャホールド。

【請求項2】 前記セラミックス材と高分子材との間に、これらセラミックス材と高分子材とからなる複合層をさらに具備し、

この複合層には、多数の孔が連通されて備えられていることを特徴とする請求項1に記載のスキャホールド。

【請求項3】 前記セラミックス材および前記高分子材の孔を連通する連通孔の径は、 $20\mu\text{m}$ 以上に形成されていることを特徴とする請求項1もしくは請求項2に記載のスキャホールド。

【請求項4】 前記セラミックス材の粒子径は $3\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする請求項1ないし請求項3のいずれか1に記載のスキャホールド。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】この発明は、骨や軟骨の再生に用いられるスキャホールドに関する。

【0002】

【従来の技術】生体は年齢を経るとともに骨が再生され難くなる。このため、骨の損傷や劣化による補助材として金属材やプラスチック材などからなる人工骨が開発されてきた。

【0003】例えば公開昭62-87406号公報に、人工骨などの原料として用いられる生体セラミックス材の製造方法が開示されている。セラミックス材としては特に、 β -リン酸三カルシウムの製造方法が示されている。 β -リン酸三カルシウムは毒性がなく、安全で、大きな機械的強度を備え、かつ生体組織と結合しやすい。この β -リン酸三カルシウムはさらに生体内で自然に消滅し、新生骨に置換されるので、生体にとって好ましい機能を備えた素材である。

【0004】このような生体セラミックス材は、骨の再生医療用途にも使用されている。例えば特開昭63-40782号公報に開示されているように、多孔性のスキャホールドが作成されている。このスキャホールドは、セラミックス材として β -リン酸三カルシウム材やアパタイト材などが焼結形成されている。このスキャホールドは多数の孔を有し、スキャホールドの孔内に生体内から採取した骨髓細胞や骨芽細胞などが配置される。そして、スキャホールドごと所定の培養液に浸されて細胞が培養される。このようにして所定の時間を経て、培養し

た細胞を有するスキャホールドを生体内の上述した骨の損傷部位や劣化部位などに留置する。生体が元来有する自然治癒力によって、時間が経つにつれて細胞分裂して細胞が増える一方、セラミックス材は消滅し、骨に置換される。

【0005】また、骨以外にも軟骨を再生する試みがなされている。軟骨を再生するために、コラーゲン繊維やポリ乳酸などの高分子材を組み合わせたスキャホールドが提案されている。同様に、生体内から採取された軟骨細胞がスキャホールド内で培養されて、生体内にスキャホールドごと留置するものである。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】軟骨と骨との間には、例えば軟骨下骨やラムスと呼ばれる骨が存在している。このラムスは突起状に形成されており、損傷しやすく、再生され難い。

【0007】このため、軟骨と骨とが接するおそれがあり、関節に炎症を起こす可能性があるなど、生体の関節部に害を及ぼす原因の1つとなっている。また、このように関節部に適用可能なスキャホールドは現在まで開発されてこなかった。

【0008】さらに、軟骨は軟骨細胞そのものが少なく、再生が難しかった。

【0009】本発明はこのような課題を解決するためになされたもので、骨と軟骨と軟骨下骨やラムスなど、関節部を再生することができるスキャホールドを提供することを目的とする。

【0010】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するために、この発明の骨や軟骨を再生するためのスキャホールドは、生体内で分解・吸収され、かつ、多数の孔が連通されたセラミックス材と、このセラミックス材の少なくとも1つの面に突き合わせ可能に形成され、生体内で分解・吸収され、かつ、多数の孔が連通された高分子材とを突き合わせ可能な面を境界面として互いに接合してなることを特徴とするものである。

【0011】また、前記セラミックス材と高分子材との間に、これらセラミックス材と高分子材とからなる複合層をさらに具備し、この複合層には、多数の孔が連通されて備えられていることが好適である。

【0012】また、前記セラミックス材および前記高分子材の孔を連通する連通孔の径は、 $20\mu\text{m}$ 以上に形成されていることが好適である。

【0013】さらに、前記セラミックス材の粒子径は $3\mu\text{m}$ 以下であることが好適である。

【0014】

【発明の実施の形態】以下、図面を参照しながらこの発明の実施の形態について説明する。

【0015】（第1の実施の形態）まず、第1の実施の形態について、図1を用いて説明する。図1に示すよう

10

20

30

40

50

に、骨および軟骨を同時に再生するなど、関節部を再生するための基材となるスキャホールド1は、2つの層からなる。一方の第1の層11は骨再生用のスキャホールドとして用いられ、他方の第2の層22は軟骨再生用のスキャホールドとして用いられる。

【0016】第1の層11は、主成分として例えばβ-TC Pと呼ばれるβ-リン酸三カルシウムなどのセラミックス材からなる。このβ-TC Pには複数の気孔が多数連通され、20 μm以上の径を有する連通孔が多数設けられている。すなわち、少なくとも2つの気孔間を接続する連通孔は20 μm以上の径をもって多数設けられている。これら連通孔径は気孔と同一の径を有していてもよい。また、これら気孔径および連通孔径は100 μmないし200 μm程度であることが好適である。そして、これら連通孔はランダムに設けられ、かつ多数が接続された状態に形成されている。

【0017】第2の層22は主成分として例えばポリ乳酸などからなる高分子材からなる。同様に、このポリ乳酸には20 μm以上の径を有する連通孔が多数設けられている。少なくとも2つの気孔間を接続する連通孔は20 μm以上の径をもって多数設けられている。これら連通孔は気孔と同一の径を有していてもよい。また、これら気孔径および連通孔径は100 μmないし200 μm程度であることが好適である。そして、これら連通孔はランダムに設けられ、かつ多数が接続された状態に形成されている。

【0018】これら第1および第2の層11、22にそれぞれ用いられるβ-リン酸三カルシウムおよびポリ乳酸は毒性がなく、安全で、かつ、生分解性を有している。

【0019】次に、このようなスキャホールド1の作成方法の一例について説明する。このスキャホールド1は第1の層11および第2の層22が別々に作成され、これらの層11、22の作成後に一体化される。

【0020】第1の層11はまず、粒径が3 μm以下のβ-TC P微粉末が用いられることが好適である。このβ-TC P微粉末に解膠剤として例えばポリアクリル酸アンモニウム塩を加えて超音波混合する。続いて、起泡剤として例えばポリオキシエチレンノニルフェノールエーテルを加えた液を添加した後、攪拌機を用いて攪拌して均一に起泡させる。攪拌後、気泡を有する流動体をパラフィン紙を内張りした所望の形状の容器に流し込んだ後、恒温恒湿槽に入れ、40℃で15時間程度乾燥させる。乾燥後、アルミナ製容器(Al₂O₃純度;99.9%)に移し、例えば300℃/hrの昇温速度で1000℃程度まで昇温し、この温度を40分間保持して流動体を焼結させて第1の層11を作成する。

【0021】なお、この実施の形態で得られた焼結品は全て閉気孔のない開気孔品で、その気孔と気孔との間を連通する連通孔の径は上述のように20 μm以上であ

る。また、X線回折の結果、かかる多孔体は出発原料と同じβ-TC Pであることが確認された。

【0022】また、上述の起泡剤としては、例えばポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルアリルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルアミン、ポリエチレングリコール脂肪酸エステルデカグリセリンモノウラレート、アルカノールアミドポリエチレングリコール・ポリプロピレングリコール共重合体などの非イオン性界面活性剤やこの非イオン性界面活性剤を用いることもできる。

【0023】一方、第2の層22は、軟質の樹脂材のポリ乳酸に塩化メチレンなどの有機溶剤を加えてポリ乳酸を液状化させる。そして、室温から40℃程度を維持して起泡させた後、第1の層11の所定の面に突き合わせ可能な面を有し、内張りした所望の形状の容器に流し込んだ後、例えばドラフターなどに入れて塩化メチレンを蒸発させながら乾燥させて固化させる。このようにして第2の層22を作成する。

【0024】第1の層11と同様に、この実施の形態で得られた第2の層22の気孔と気孔との間の連通孔の径は上述のように20 μm以上であることが確認された。また、かかる多孔体はポリ乳酸であることが確認された。

【0025】そして、上述のように、これら第1および第2の層11、22の少なくとも1面同士が突き合わせ可能な形状に形成されている。このため、これらの面を突き合わせて、第1の層11と第2の層22とをこの面を境界面として結合させて1つのスキャホールド1が作成される。

【0026】このスキャホールド1は径が20 μm以上の孔(連通孔および気孔)が多数設けられているので、例えば骨髄細胞や骨芽細胞など、せいぜい10 μm程度の生体細胞組織がこのスキャホールド1内に侵入しやすく、かつ、培養液が流動しやすく形成されている。このため、細胞とともに培養液がスキャホールド1内に行き渡り、細胞の再生を活性化することができる。

【0027】次に、このようなスキャホールド1を用いて細胞を培養する処理について説明する。生体内の大腿骨または腸骨部分から骨髄細胞を採取し、図示しないT-75 flaskで例えば7日ないし10日間培養した後、トリプシン処理により剥がした細胞をスキャホールド1に接着する。次に、骨髄細胞とスキャホールド1とをCO₂ インキュベーター内で1時間培養する。そして、Dexamethasoneを添加し、さらに2時間培養する。骨芽細胞を培養する第1の層11は通常の培養雰囲気です定の培養液に浸漬される。一方、軟骨細胞を培養する第2の層22には例えば0ないし1.0 MPaの静水圧が、例えば0ないし1 Hzの繰り返し周波数で与えられる。そして、第2の層22に対するインキュベーター内の酸素分圧は大気よりも低く設定されてい

る。これは軟骨細胞は強力な血管新生阻害作用を有し、軟骨細胞内部への血管の進入を抑制しているため、その酸素分圧が低くなっているためである。このため、第2の層22に対するインキュベーター内での酸素分圧は体内環境が再現された状態にされる。その後、スキャホールド1が生体内の骨および軟骨の所望の境界位置に第1の層11を骨側に向き合わせ、第2の層22を軟骨側に向き合わせた所望の位置に留置される。そして、時間が経過するとともに生体内で骨細胞および軟骨細胞が分裂を繰り返して成長して骨や軟骨に置換され、かつ、軟骨下骨やラムスも同時に再生される。スキャホールド1はこれら細胞分裂によって侵食されるにつれて徐々に分解されて、細胞内に吸収される。任意の時間の経過後、骨および軟骨が所望の形状に形成されるとともに、スキャホールド1を形成するセラミックス材や高分子材が消滅する。すなわち、スキャホールド1が消滅する。したがって、培養された骨や軟骨は完全に生体の骨や軟骨に置換される。

【0028】なお、特にセラミックス材を構成する β -TCPの粒子の大きさは上述のように $3\mu\text{m}$ 以下に形成されているので、生体内で分解されやすく、かつ、吸収されやすくなっており、骨の成長を阻害することがない。

【0029】したがって、この実施の形態について以下のことがいえる。骨と軟骨とを同時に再生することによって、目的の軟骨と骨とを一体化して再生し、軟骨の再生を容易にすることができる。骨用および軟骨用のスキャホールド1を所望の境界面で接合することによって、特に軟骨および骨の界面部で骨や軟骨などの成長を助けることができる。さらに、生体適合性が良好な材料を使用しているため、拒絶反応などが生じることがない。また、生体内で分解、吸収される材料を用いるので、軟骨および骨に異物を残すことがない。また、第1の層11と第2の層22との界面部で軟骨下骨やラムスなどの再生を行なうことができるので、より確実にスキャホールドを関節として置換することができる。

【0030】（第2の実施の形態）次に、第2の実施の形態について、図2を用いて説明する。この実施の形態は第1の実施の形態の変形例である。したがって、第1および第2の層11、22については第1の実施の形態で説明した第1および第2の層11、22と同様に形成されているので同一の符号を付し、説明を省略する。

【0031】図2に示すように、骨および軟骨を同時に再生するための基材となるスキャホールド2は、3つの層からなる。上述した第1の層11と第2の層22との間に第3の層33が挟まれて形成されている。

【0032】第3の層33は第1および第2の層11、22の中間的な性質を有する傾斜層（複合層）として形成されている。この第3の層33は主として例えばリン酸カルシウムからなることが好適である。この第3の層

33も第1および第2の層11、22と同様に孔径が $20\mu\text{m}$ 以上であり、 $100\mu\text{m}$ ないし $200\mu\text{m}$ 程度であることが好適である。第3の層33に配置されるリン酸カルシウムは生体内で毒性がなく、安全で、かつ、生分解性を有している。

【0033】また、第3の層33はカルシウム成分が含まれているので、水と反応して生分解すると、弱アルカリ性状態になる。一方、上述のように、第2の層22は例えばポリ乳酸を主として含有している。このような高分子材が水と反応して生分解すると、生体内が酸性に移行する可能性がある。第2の層22と第1の層11とは隣接して設けられているので、生体内のpHを弱アルカリ性に保ち、酸性方向への移行を防ぐようになっている。このため、生体内の環境を良好な状態に維持することができ、拒絶反応などが生じ難くされている。

【0034】このスキャホールド2を用いて例えば骨芽細胞や軟骨細胞および骨髄細胞を培養する場合、第1の実施の形態と同様に第1の層11内に骨芽細胞が埋設され、第2の層22内に軟骨細胞が埋設される。また、第3の層33では骨髄細胞が埋設される。そして、第1の実施の形態と同様に、このスキャホールド2がインキュベーター内の所定の培養液に浸漬される。第3の層33では骨髄細胞と骨芽細胞と軟骨細胞とが混ざり合った状態で培養される。所定の時間の経過後、このスキャホールド2が生体内の軟骨と骨との関節部に留置される。軟骨細胞は生体内のサイトカインの作用により成長する。もちろん、骨芽細胞や骨髄細胞も成長する。任意の時間の経過後、スキャホールド2が骨や軟骨に置換されて関節が再生されるとともに、スキャホールド2が細胞の増加にともなって分解・吸収される。

【0035】したがって、この実施の形態について以下のことがいえる。骨と軟骨とを同時に再生することによって、軟骨の再生を容易に行なうことができる。また、第1の層11と第2の層22との間に第3の層33を設けたことによって、生体内の状態を良好に保持しながらスキャホールド2を骨や軟骨に置換することができる。

【0036】（第3の実施の形態）次に、第3の実施の形態について説明する。この実施の形態は第1および第2の実施の形態の変形例である。したがって、第1ないし第3の層11、22、33については第1および第2の実施の形態で説明した第1ないし第3の層11、22、33と同様に形成されているので同一の符号を付し、説明を省略する。

【0037】図1および図2に示す第1の層11を作成する場合、様々な長さで、かつ、 $20\mu\text{m}$ 以上の所望の径に形成された棒状のワックスパターンを使用する。このワックスパターンは 100°C 以上の高温で焼却すると消滅する。

【0038】第1の層11はまず、粒径が $3\mu\text{m}$ 以下の β -TCP微粉末に解膠剤として例えばポリアクリル酸

アンモニウム塩を加えて超音波混合する。この中に多数のワックスパターンを入れて攪拌機を用いて攪拌してワックスパターンをほぼ均一に分布させる。攪拌後、ワックスパターンを含む流動体をパラフィン紙を内張りした所望の形状の容器に流し込んだ後、恒温恒温槽に入れ、40℃で15時間程度乾燥させる。乾燥後、アルミナ製容器 (Al₂O₃ 純度; 99.9%) に移し、例えば300℃/hrの昇温速度で1000℃程度まで昇温し、この温度を40分間保持して流動体を焼結させて第1の層11を作成する。この第1の層11では、焼結によって消滅したワックスパターンが配置されていた位置に元のワックスパターンの形状に棒状孔が形成される。また、これら孔は互いに隣接して多数の孔が連通されていることが好適である。

【0039】以下、第1および第2の実施の形態と同様に、スキャホールド1, 2が形成されて、それぞれ第1および第2の層11, 22で骨芽細胞や骨髄細胞、および軟骨細胞が培養されてスキャホールド1, 2ごと生体内の所望の関節位置に留置される。そして、任意の時間の経過後、スキャホールド1, 2が骨や軟骨に置換されて再生されるとともに、スキャホールド1, 2が細胞によって分解・吸収される。

【0040】したがって、この実施の形態について以下のことがいえる。ワックスパターンは棒状に形成されているので、特に第1の層11ではほぼ真直ぐな孔が多数作成されるとともに連通されて、スキャホールド1, 2内に培養液が行き渡りやすく形成されるので、骨細胞や軟骨細胞の再生を早めることができる。

【0041】以上、説明したように、これら第1ないし第3の実施の形態について以下のことがいえる。骨および軟骨などを一体的に再生することによって、関節部の形状を所望の形状に形成することができるスキャホールドを提供することができる。また、第1の層11を所望の孔径に連通した孔を設けることによって、孔内に細胞や培養液が行き渡りやすくなっているので、細胞の再生を早めるとともに、スキャホールドの分解・吸収を早めることができる。さらに、骨や軟骨などの関節部の再生を生体外で行ってから生体内に戻すことができるので、再生状態を認識しやすく、効率的な再生を行なうことができるスキャホールドを提供することができる。

【0042】なお、第1ないし第3の実施の形態では第1の層11として例えばβ-リン酸三カルシウムを用い、第2の層22としてポリ乳酸を例として説明したが、このような素材に限ることはない。例えば、第2の層22では、コラーゲン（ポリラクチド、グリコライド、クプロラクトンなど）とポリ乳酸などを任意の割合で混合させたものなどを用いることもできる。すなわち、セラミックス材および高分子材は毒性がなく、安全で、任意の機械的強度を備え、かつ生体組織と結合しやすい上に生体内で自然に消滅し、新生骨に置換されるも

のであれば、上述したもの以外の他の素材を用いても構わない。また、境界面にカップリング材を塗布して、第1および第2の層や、第1および第3の層、第2の層および第3の層を結合させるようにしてもよい。さらにいえば、これらの層同士は機械的、物理的、化学的のいずれの接合態様によって接合されていてもよい。また、第1および第3の実施の形態で第1の層および第2の層の作成法について説明したが、上述した方法は一例であって、このような方法に限ることはなく、他の様々な作成方法を用いて第1の層ないし第3の層を作成することができる。

【0043】これまで、いくつかの実施の形態について図面を参照しながら具体的に説明したが、この発明は、上述した実施の形態に限定されるものではなく、その要旨を逸脱しない範囲で行なわれるすべての実施を含む。

【0044】上記説明によれば、下記の事項の発明が得られる。また、各項の組み合わせも可能である。

【0045】〔付記〕

(付記1) 骨や軟骨を再生するためのスキャホールドであって、生体内で分解・吸収され、かつ、多数の孔が連通された連通孔を有するセラミックス材と、このセラミックス材の少なくとも1つの面に突き合わせ可能に形成され、生体内で分解・吸収され、かつ、多数の孔が連通された連通孔を有する高分子材と、を突き合わせ可能な面を境界面として互いに接合してなることを特徴とするスキャホールド。

【0046】(付記2) 前記セラミックス材と高分子材との間に、これらセラミックス材と高分子材との複合層をさらに具備し、この複合層が連通された多数の孔を備えていることを特徴とする付記項1に記載のスキャホールド。

【0047】(付記3) 前記セラミックス材の粒子の大きさは、3μm以下であることを特徴とする付記項1もしくは付記項2に記載のスキャホールド。

【0048】(付記4) 前記セラミックス材にはβ-リン酸三カルシウムが含有されていることを特徴とする付記項1ないし付記項3のいずれか1に記載のスキャホールド。

【0049】(付記5) 前記セラミックス材のそれぞれの孔を連通する連通孔は、20μm以上に形成されていることを特徴とする付記項1ないし付記項4のいずれか1に記載のスキャホールド。

【0050】(付記6) 前記高分子材にはポリ乳酸が含有されていることを特徴とする付記項1もしくは付記項2に記載のスキャホールド。

【0051】(付記7) 前記高分子材のそれぞれの孔を連通する連通孔は、20μm以上に形成されていることを特徴とする付記項1ないし付記項6のいずれか1に記載のスキャホールド。

【0052】(付記8) 前記複合層にはリン酸カルシ

ウムが含有されていることを特徴とする付記項 2 に記載のスキヤホールド。

【0053】

【発明の効果】以上説明したように、この発明によると、関節部を再生することができるスキヤホールドを提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】第 1 の実施の形態にかかるセラミックス系材の第 1 の層と、高分子系材の第 2 の層とが接合された状態を示す 2 つの層からなる骨・軟骨再生用スキヤホールドの概略的な斜視図。

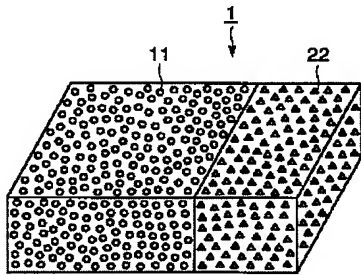
*

* 【図 2】第 2 の実施の形態にかかるセラミックス系材の第 1 の層と、高分子系材の第 2 の層と、これらセラミックス系材および高分子系材の層の間にセラミックス系材および高分子系材の両方の特性を有する複合体からなる傾斜層（第 3 の層）とが接合された状態を示す 3 つの層からなる骨・軟骨再生用のスキヤホールドの概略的な斜視図。

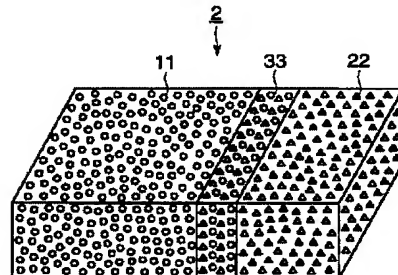
【符号の説明】

1, 2…スキヤホールド、11…第 1 の層、22…第 2 の層、33…第 3 の層

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

F ターム(参考) 4C081 AB03 AB04 AC03 BA13 BA16
BB07 BC02 CA171 CD34
CF021 DA01 DB04 DB06
DC05 DC13 EA02 EA03 EA04
4C097 AA03 BB01 CC02 CC14 DD02
DD07 EE08 FF03 MM04 SC01